UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951 — N° 36

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CHORIO-ÉPITHÉLIOMES TESTICULAIRES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Février 1951

PAR

Jean, Joseph DELAS

né à Le Barp (Gironde) le 24 Avril 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. de GRAILLY, professeur, *Président*
SIGALAS, professeur
DARGET, professeur
LANGE, agrégé
Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20
1951

DELAS (Jean-Joseph)

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes testiculaires. — Bordeaux, impr. J. Pechade, 1951. In-8°, 64 p., planche.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 36*)

DELAS (Jean-Joseph)

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes testiculaires. — Bordeaux, impr. J. Pechade, 1951. In-8°, 64 p., planche.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 36*)

DELAS (Jean-Joseph)

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes testiculaires. — Bordeaux, impr. J. Pechade, 1951. In-8°, 64 p., planche.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 36*)

DELAS (Jean-Joseph)

Contribution à l'étude des chorio-épithéliomes testiculaires. — Bordeaux, impr. J. Pechade, 1951. In-8°, 64 p., planche.

(*Thèse Médec. Bordeaux. 1950-1951. N° 36*)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1950-1951 — N° 36

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CHORIO-ÉPITHÉLIOMES TESTICULAIRES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 16 Février 1951

PAR

Jean, Joseph DELAS

né à Le Barp (Gironde) le 24 Avril 1922

Examinateurs de la Thèse

MM. de GRAILLY, professeur, *Président*
SIGALAS, professeur
DARGET, professeur } *Juges*
LANGE, agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE J. PECHADE
20, rue Margaux, 20
1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN HONORAIRE : M. R. DUPÉRIÉ

DOYEN : M. G. PORTMANN

ASSESSEUR : M. CHELLE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT. CHARRIER, DUBREUIL. MACHEBŒUF

PROFESSEURS :

MM.		MM.	
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN
id.	CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopedie	LOUBAT.
Clinique chirurgicale	MASSE.	Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'Accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Clinique Gynécologique	MAGENDIE.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Medecine et hygiène tropicales et clinique des maladies tropicales	BONNIN.
Anatomie	VILLEMIN.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Anatomie générale et histologie	MAYER	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLEE.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Chimie	CHELLE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Matière médicale	GOLSE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Pharmacie	VITTE.	Thérapeutique	BROUSTET.
Physiologie	FABRE.		
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales). - DUFOUR (Anatomie)
MESNARD (Pharmacie)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM.		MM.	
Parasitologie	PAUTRIZEL	Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE
Physiologie	Mlle ROUGIER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Bactériologie	MOUSTARDIER	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX

MAITRE DE CONFÉRENCES : M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.	
Médecine Générale	SARIC.	Ophtalmologie	BESSIERE
id.	DUBARRY.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	F.-J. TRAISSAC	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	BERGOUIGNAN	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	LENG-LEVY	Médecine légale et Médecine du travail	L'ÉPÉE.
Chirurgie Générale	POUYANNE.	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	LAUMONIER	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
id.	CHAVANNAZ.	Urologie	LANGE
Obstétrique	MAHON.		
id.	CHASTRUSSE		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.	
Médecine opératoire	DUFOUR	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	MAHON	Organographie et Physiologie végétale	TEMPERE
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie Biologique	NEUZIL
id.	COUSTOU	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
Anatomie	RIGAUD.	id	VILLAR
Chimie minérale	BABIN	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER
Cryptogamie	LAUBIE	Hydrologie pharmaceutique	N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON GRAND-PERE

LE DOCTEUR A. BELLIARD

(in memoriam)

Sa vie de travail et sa bonté envers tous me serviront toujours d'exemple.

A MA MERE

Faible témoignage de ma très grande affection.

A MON PERE

LE DOCTEUR A. DÉLAS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

Il fit mieux par ses exemples que par ses préceptes.

Que son dévouement trouve ici l'expression de notre plus chère affection.

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRERE

En toute affection.

A MES ONCLES

qui nous ont précédé dans la carrière médicale.

A MES COUSINS

avec qui nous avons partagé la plus grande partie de nos études médicales et nos meilleurs moments.

A MES AMIS

A NOTRE COUSIN

LE DOCTEUR ALBERT MIRTIN

qui fut le premier de notre génération à avoir embrassé la carrière médicale et dont les conseils et une amitié sans borne facilitèrent et agrémentèrent nos premières années.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LANGE

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

Qui a fait, par ses observations personnelles, une si large part à l'élaboration de notre thèse.

A Monsieur le Professeur R. SIGALAS

Professeur de Zoologie et de Parasitologie
Directeur Honoraire de la Station Biologique
d'Arcachon
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

En hommage respectueux et en reconnaissance de la bienveillance que vous nous avez toujours témoignée, ainsi qu'à ma sœur que vous avez bien voulu accueillir dans votre laboratoire.

A Monsieur le Professeur DARGET

Professeur de clinique
des maladies des voies urinaires
Chirurgien des Hopitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Instruction Publique

Que nous remercions pour l'enseignement qu'il nous a dispensé dans son service et pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger dans ce jury de thèse.

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DE GRAILLY

Professeur d'Anatomie Pathologique
et Microscopique Clinique
Médecin des Hopitaux
Membre Correspondant de la Société Médicale
des Hopitaux de Paris
Médecin de la Fondation Bergonié
(Centre anticancéreux)
Officier de l'Instruction Publique
Croix des Services Militaires Volontaires

Qui nous a fait le très grand honneur de présider notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse admiration et de notre profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

Les tumeurs testiculaires sont rares; rares par conséquent sont les observations qui s'y rapportent. Dans la littérature classique, nous n'en trouvons que peu d'échos. Plus exceptionnelles encore sont donc les descriptions du chorio-épithéliome qui n'en est qu'une variété anatomo-pathologique. Depuis la fin du siècle dernier, cette question des chorio-épithéliomes a néanmoins soulevé bien des polémiques, son évolution essentiellement maligne ayant attiré l'attention de tous les cliniciens.

Il a fallu attendre notre époque pour trancher définitivement l'incertitude des hypothèses émises pour déterminer sa pathogénie. Nous n'avons certes pas la prétention que le travail que nous vous soumettons ait un caractère définitif, mais il aura l'avantage de fixer les esprits sur l'historique, sur l'étiologie, sur l'anatomie pathologique et sur la pathogénie des chorio-épithéliomes. En outre, cette étude apportera aux cliniciens les récentes données biologiques en matière de diagnostic et de pronostic et, enfin, ouvrira au traitement des horizons nouveaux par l'introduction dans la thérapeutique d'un produit synthétique hypophyso-frénateur de découverte récente. Nous voulons espérer que, dans un avenir proche, ce traitement par le *frénantol* donnera, dans les chorio-épithéliomes de l'homme, des résultats aussi tangibles que ceux enregistrés chez la femme.

Nous devons rendre ici hommage à M. le Professeur de Grailly qui, assisté du docteur Hirtz, a bien voulu nous guider de ses conseils et de son expérience dans les points

particulièrement difficiles de l'histologie de ces tumeurs et dont les recherches expérimentales faites sur le rat, dans son laboratoire de l'Institut Bergonié, nous ont encouragé dans la voie de l'utilisation du frénantol.

Que M. le professeur agrégé Lange reçoive l'expression de nos sincères remerciements pour l'observation personnelle qu'il a eu l'obligeance de nous confier.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES CHORIO-ÉPITHÉLIOMES TESTICULAIRES

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Le chorio-épithéliome testiculaire n'est pas une acquisition nouvelle de la pathologie :

Malassez et Monod, aux environs de 1880, l'avaient déjà décrit en le présentant comme une tumeur hémorragique caractérisée, histologiquement, par la présence de plasmodes multinucléés. Ils rapprochèrent ces cellules des éléments vasoformateurs observés chez l'embryon au niveau des points d'accroissement des vaisseaux et, avec Rouget, ils admirent qu'ils s'agissait de cellules angioplastiques.

A la même époque, Vlassow rapporta plusieurs cas de tumeurs testiculaires en signalant la présence d'un syncitium dans chacune d'elles et, en admettant l'hypothèse qu'il pouvait exister des cellules plasmodiales autour des vaisseaux.

En 1902, Slagenhauffer montra l'analogie de ces tumeurs avec celles qui se développent chez la femme aux dépens du placenta et leur donna le nom de chorio-épithé-

liomes; il décrivit deux types d'éléments bien distincts : d'une part, une masse nucléoprotoplasmique en contact avec les globules rouges et, d'autre part, plusieurs assises cellulaires à limites nettes et à noyaux vésiculeux.

En 1905, Chavassu, dans sa thèse, hésita à faire un rapprochement entre les chorio-épithéliomes testiculaires et utérins mais il affirma qu'il devait s'agir cependant d'un tératome, dans les cas de tumeur maligne de l'homme, parce qu'on y trouvait tous ses éléments constitutifs.

Dans les années qui suivirent, de nombreux pathologistes publièrent plusieurs cas de tumeurs chorio-épithéliomateuses sans trace de parties tératomateuses : la porte était donc ouverte, désormais, aux polémiques relatives à la pathogénie du chorio-épithéliome.

Schultz précisa qu'on pouvait fort bien passer à côté des éléments térotomateux dans une tumeur chorio-épithéliale malgré tous les soins apportés à l'étude histologique. Mais, c'est incontestablement à Peyron que revînt le mérite d'avoir établi, au moyen des données embryologiques, la nature placentaire du chorio-épithéliome et son origine tératomateuse.

Cependant, il était difficile, à bon nombre d'auteurs, d'admettre la présence d'une formation placentaire dans une glande essentiellement masculine. Un argument, d'une importance capitale, est venu confirmer cette façon de voir; nous le devons à Ascheim-Zondek qui, par la réaction qui porte leur nom, révélèrent la production d'hormones identiques à celles retrouvées chez la femme enceinte.

Depuis lors, on s'est toujours rallié à cette théorie.

CHAPITRE II.

ETIOLOGIE

Le chorio-épithéliome constitue une rareté mais, à la lumière des différents travaux effectués jusqu'à ce jour, on peut remarquer qu'il frappe de préférence l'homme jeune entre 17 et 40 ans.

Toutefois, Prym relate le cas d'un chorio-épithéliome survenu à cinquante ans et Julien en signale un chez un enfant de vingt et un mois.

Le testicule gauche est aussi souvent atteint que le droit mais la bilatéralité est exceptionnelle.

Certains auteurs ont signalé la présence du chorio-épithéliome dans le testicule en ectopie; ce fait, qui a été nié par Marion, a été soutenu par Chevassu, qui rapporte dans sa thèse 15 cas de chorio-épithéliomes greffés sur 128 testicules ectopiques.

L'ectopie n'est pas le seul facteur favorisant le développement de ces tumeurs; on ne peut, en effet, nier, à la lumière des observations que nous présentons, le rôle du traumatisme dans leur apparition :

Dans 6 cas, selon Chevassu, le malade était tombé à califourchon et, dans 3 cas, la formation tumorale est apparue à la suite d'un coup de manivelle d'auto sur la région scrotale.

Dartigues rapporte le cas d'un homme de 40 ans qui avait reçu, violemment, une planche sur l'un des testicules dont l'extirpation, deux mois plus tard, montrait à la coupe, les éléments d'un chirio-épithéliome.

Nous-mêmes, dans l'observation II, nous relevons que le jeune soldat avait reçu, six mois avant son hospitalisation, un coup de pied au niveau de la région inguino-scrotale.

Toutes ces causes, pour aussi fortuites qu'elles soient, sont dignes d'être mentionnées; si elles ne constituent pas le « primum movens » de la tumeur, elles agissent, sans aucun doute, en favorisant l'éclosion et le développement d'un élément embryonnaire préexistant, comme nous allons le montrer dans notre étude pathogénique.

CHAPITRE III.

PATHOGENIE

Pendant longtemps la pathogénie du chorio-épithéliome fut controversée. Aujourd'hui, grâce à nos moyens d'investigations modernes, c'est un point bien éclairci.

On a découvert que les formations chorio-épithéliomateuses présentaient des analogies très étroites avec le placenta normal.

D'autre part, la coexistence de formations tératomateuses a permis de penser que le chorio-épithéliome tirait son origine d'un œuf tératologique développé par parthénogenèse aux dépens d'une cellule de la lignée séminale.

I. Nature placentaire de la tumeur

1) *Du point de vue histologique :*

Identité de structure entre le chorio-épithéliome et le placenta normal. Nous retrouvons, en effet, chez l'un comme chez l'autre, la présence d'une couche syncitiale et des cellules de Langhans qui sont les éléments fondamentaux de leur constitution.

A un degré de plus, nous notons ces mêmes analogies dans l'aspect histologique de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome utérin qui ne sont que la dégénérescence du placenta normal.

2) *Du point de vue physiologique :*

Comme toutes les glandes à sécrétion interne, le placenta présente des corrélations fonctionnelles avec l'ovaire et l'hypophyse.

Au niveau de l'ovaire, on observe, pendant la grossesse, la transformation kystique de nombreux follicules tandis qu'au niveau de l'hypophyse il y a une prolifération de cellules chromophobes.

Comme toutes ces interréactions sont de nature hormonale, il n'est pas surprenant d'en observer de semblables au niveau du testicule et de l'hypophyse de l'homme atteint de chorio-épithéliome : du côté testiculaire on note une hypertrophie de la glande interstitielle qui déborde parfois le cadre du testicule malade pour atteindre le côté sain. L'examen histologique de l'hypophyse montre une prolifération des cellules de grossesse, c'est-à-dire, une hyperplasie des cellules chromophobes aux dépens des cellules acidophiles avec hyperfonctionnement de toute la glande. (Observations V - VI - VIII).

3) *Du point de vue clinique :*

La grossesse s'accompagne d'une hypertrophie mammaire et, chez l'homme, le chorio-épithéliome est assez souvent suivi d'une gynécomastie (Observation I) dont l'importance peut aller jusqu'à la sécrétion de colostrum (Observation VI).

4) *Du point de vue biologique :*

Le placenta normal, fonctionnant en tant que glande endocrine, sécrète deux hormones, auxquelles on a donné le nom de prolans A et B, dont les propriétés rappellent celles des gonado-stimulines hypophysaires. Aussi, pendant longtemps, les a-t-on confondues mais leur individualité est maintenant bien démontrée depuis les travaux d'Evans-Brindeau-Hinglais.

Ascheim-Zondek ont, d'autre part, pu mettre en évidence, dans les urines de femmes enceintes, des substances œstrogènes et, à leur suite, d'autres biologistes ont pu extraire, du placenta normal, de la folliculine. Guldberg a eu l'occasion de pratiquer, très précocement, la castration chez certaines de ces femmes, sans en interrompre la grossesse et même, dans ces cas, on a pu retrouver dans les urines des quantités de folliculine et de substances gonadotropes comparables à celles sécrétées au cours d'une gestation normale.

Prolans A, prolans B et œstrogènes ne sont pas des sécrétions propres au placenta car on les retrouve aussi dans les urines de l'homme atteint de chorio-épithéliome, ce qui prouve bien l'analogie entre les formations placentaires et ces tumeurs.

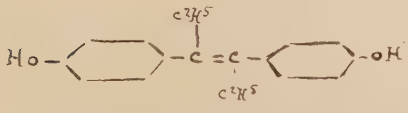
Le chorio-épithéliome se trouve donc doué des mêmes propriétés sécrétoires qu'un placenta humain; il est à l'origine de la production des mêmes corps que nous retrouvons dans l'urine; ce qui prouve bien sa nature placentaire.

5) *Du point de vue endocrinologique*

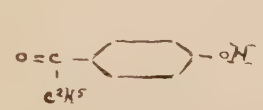
L'apparition de tous ces signes, tant cliniques que biologiques, semble être sous la dépendance d'un hypersécrétion hypophysaire. Cette façon de voir vient d'être confirmée par la découverte de la para-oxy-propio-phénone.

C'est un corps synthétique introduit en thérapeutique, en juillet 1949, sous le nom de *frénantol.*

Sa formule chimique est celle du di-ethyl-stilboestrol dont elle est à peu près la moitié.



DIETHYL - STILLBOESTROL



PARA-OXY-PROPIO-PHENONE

L'action contra-hypophysaire du di-ethyl-stilboestrol, l'un des plus actifs œstrogènes de synthèse, devait se retrouver dans le *frénantol* à cause de leur ressemblance moléculaire.

Le premier expérimentateur, guidé par une hypothèse purement analogique entre le parallélisme fonctionnel placenta et hypophyse, gonadotrophines et prolans, eut l'idée d'utiliser ce corps dans un cas de chorio-épithéliome malin survenu à la suite d'une môle hydatiforme. La malade, présentée six mois plus tard à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris par MM. Perrault, Vignalou et Etienne, était apparemment guérie sans l'intervention de toute autre thérapeutique. Vingt-quatre mois après le début du traitement, et huit mois après sa cessation, l'état de guérison se maintenait. La prolanurie n'existait plus.

D'autre part, M. le Professeur de Grailly a bien voulu examiner les hypophyses de nombreux rats qui ont été soumis à l'action du frénantol par M. le Docteur Hirtz; s'il n'y avait pas d'altérations hypophysaires nettes, il y avait, néanmoins, une nette diminution de cellules chromophobes.

Tout ce passe donc comme si le *frénantol* empêchait, d'une part, l'hyperproduction de gonadotrophines par l'hypophyse et, d'autre part, la formation de cellules chromophobes.

Voici les résultats qu'a donné la para-oxy-propio-phénone sur la croissance pondérale du rat mâle :

L'étude de l'influence de la para-oxy-propio-phénone sur la croissance pondérale du rat mâle (Albinos (Wistar) a été effectuée avec 5 lots de 10 animaux chacun.

Le P. O. P., en solution dans l'huile d'olive, a été administré à raison de 3 injections par semaine de 1/2 c/c chacune, correspondant pour les uns à 2/10 mg. du produit, pour les autres, à 2 mg. et pour les derniers à 4 mg.

A. — LOT 1

Animaux pesant au début de l'expérience, 70 gr. et à la fin de l'expérience, 226 gr. 9. Dose totale injectée par animal : 6 mg. Durée de l'expérience : 10 semaines.

Résultats : La croissance des animaux traités a été *supérieure* de 21 gr. 9 à celle des animaux témoins. Le poids des premiers a augmenté de 234% par rapport aux poids de départ. Celui des seconds de 196%. Soit une majoration de 38% en faveur des animaux traités.

B. — LOT 2

Animaux pesant au début de l'expérience 70 gr. et à la fin de l'expérience 217 gr. Dose totale injectée par animal : 60 mg. Durée de l'expérience : 10 semaines.

Résultats : La croissance des animaux traités a été supérieure de 10 gr. 5 à celle des animaux témoins. Le poids des premiers a augmenté de 211% par rapport à leur poids de départ. Celui des seconds de 196%, soit une majoration de 15% en faveur des animaux traités.

C. — LOT 3

Animaux pesant au début de l'expérience 150 gr. et à la fin de l'expérience 205 gr. 2. Dose totale injectée par animal 4 mg. 2. Durée de l'expérience 7 semaines.

Résultats : La croissance des animaux traités a été supérieure de 14 gr. 7 à celle des animaux témoins. Le poids des premiers a augmenté de 36,8% par rapport à leur poids de départ. Celui des seconds de 25%, soit une majoration de 11,8% en faveur des animaux traités.

D. — LOT 4

Animaux pesant au début de l'expérience 154 gr. et à la fin de l'expérience 192 gr. 8. Dose totale injectée par animal : 42 mg. Durée de l'expérience : 7 semaines.

Résultats : La croissance des animaux traités a été *égale* à celle des témoins (augmentation chez les uns et chez les autres de 38 gr. 8) et le pourcentage d'augmentation par rapport aux poids de départ est de 25% dans les 2 cas.

E. — LOT 5

Animaux pesant au début de l'expérience 225 gr. 5 et à la fin de l'expérience 231 gr. Dose totale injectée par animal : 120 mg. Durée de l'expérience : 10 semaines.

Résultats : La croissance des animaux traités a été *inférieure* de 30 gr. 5 à celle des animaux témoins. Le poids des premiers a augmenté de 2,44% par rapport à leur poids de départ. Le poids des seconds a augmenté de 11,55%, soit une différence de — 9,11% au détriment des animaux traités.

Conclusions Générales

a) Les doses *très faibles* de P. O. P. (2/10 mg.) ont, sur la croissance pondérale du rat Albinos mâle, une influence *stimulante.*

b) Cette influence stimulante ne s'observe pas dans certaines limites déterminées par le *poids* de l'animal, son *âge* et la *dose* de substance injectée.

c) Chez les animaux jeunes (de 80 à 150 gr.) l'action stimulante varie en *sens inverse* de la dose injectée.

d) Chez les animaux aux environs de la puberté (150 à 200 gr.) seules les *petites doses* ont une influence stimulante moins accentuée qu'au stade précédent (80-150 gr.).

e) Les doses *faibles* (2 mg.) n'exercent aucune influence, ni stimulante ni frénatrice.

f) Les doses *moyennes* (4 mg.) ont une influence légèrement *frénatrice* chez les adultes jeunes.

II. Origine du chorio-épithéliome

Il ne suffit pas de montrer l'analogie qui existe entre les formations chorio-épithéliomateuses et le placenta humain pour en admettre une origine commune; mais il faut expliquer comment une tumeur à caractère essentiellement féminin peut arriver à se développer dans une glande masculine.

C'est Peyron qui, le premier, soupçonna la formation du chorio-épithéliome à partir d'un œuf tératologique et son développement aux dépens du revêtement épithélial des villosités choriales de cet élément embryonnaire.

Le trophoblaste est une formation périphérique issue de cellules ectodermiques de l'œuf des vertébrés. Il est, à l'origine, du placenta fœtal. C'est une des premières différenciations de l'œuf qui ne nécessite pas, pour se développer, le milieu et les facteurs spécifiques apportés par l'ovaire et l'utérus; l'expérimentation nous en est fournie par Brachet qui a obtenu des cultures de vésicules blastodermiques de lapin en milieu plasmatique mâle aussi bien que femelle, les œufs étant prélevés de l'utérus. « L'œuf représente donc un mécanisme tout monté, qui se déclenche à coup sûr, sous l'influence d'un déterminisme héréditaire, pourvu qu'il trouve un trophisme favorable ».

Les cellules initiales de l'œuf tératologique seraient les gonoblastes qui ne sont pas autre chose que les cellules germinales formées sur toute la hauteur de l'embryon et qui, à un moment donné, émigreraient à la partie interne du corps de Wolff. Pour une raison ou pour une autre, leur émigration peut s'arrêter; ils s'immobilisent alors dans une cavité générale ou un capillaire. Là, ils peuvent s'atrophier; dans d'autres cas, au contraire, ils s'hypertrophient au moment de la puberté en réagissant

par une prolifération parthénogénétique sous l'influence de facteurs divers qui déterminent à cette époque la maturation des éléments génitaux normaux. Cet œuf tératologique peut donner des éléments de tous ordres depuis le type du « choriome pur » de Pick jusqu'au « placentome » dont nous parlons au cours de l'anatomie pathologique.

CHAPITRE IV.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La pathogénie nous a révélé l'existence d'un œuf tératologique à l'origine du chorio-épithéliome. Nous en avons suivi le développement. Voilà donc le chorio-épithéliome arrivé à « l'âge adulte ». Nous allons en montrer les différents aspects macroscopiques et microscopiques.

I. Anatomie macroscopique

Le testicule tumoral a des dimensions variables dépassant rarement le volume d'une orange; il est gros, irrégulier, bosselé, de consistance inégale, dur par endroits et pseudo fluctuant en d'autres.

A la coupe, on note l'existence d'une masse ressemblant à un caillot. Plus tard, après l'apparition des métastases, la tumeur prend un aspect hémorragique très net.

II. Anatomie microscopique

Suivant les cas, on observe le chorio-épithéliome sous deux aspects : l'un correspond au placentome et il reproduit les caractères du placenta; l'autre, l'épithélioma chorio-ectodermal ou « choriome de Pick », formé de cellules moins différenciées.

A. *Le placentome*

On y trouve de vastes placards hémorragiques et nécrotiques séparés par de fines travées conjonctives; ils tiennent en suspension des villosités choriales; celles-ci sont limitées, en dehors, par un syncitium qui présente le plus souvent une bordure en brosse. Les cellules syncitiales sont inégalement épaisses et se transforment facilement en plasmodes plurinuclées; elles baignent dans le sang né de la rupture des capillaires. Les noyaux sont multiples et disposés sans ordre. Certains plasmodes sont creusés de cavités, farcies de globules rouges et blancs, de gouttelettes graisseuses et de granulations diverses.

Sous cette bande protoplasmique s'accumulent des cellules de Langhans à protoplasma clair, à noyau arrondi et vésiculeux, à membrane nucléaire nette. Les mitoses y sont fréquentes.

L'examen histologique pratiqué par le Docteur Bonnard nous montre un aspect identique chez le malade de notre observation I.

B. *Le choriome*

L'étude histologique d'autres coupes nous montre qu'on ne retrouve pas toujours pareille ressemblance et pareille organisation; en effet, l'examen microscopique révèle la présence de formes cellulaires absolument variées dont l'interprétation serait, dans certains cas, impossible si certaines observations heureuses ne venaient y jeter un peu de lumière. C'est alors la présence de kystes chorio-ectodermiques qui permettent de conclure à la nature chorio-épithéliomateuse de la tumeur.

Tantôt les parois du kyste prolifèrent sur place et engendrent de volumineux massifs dans lesquels les éléments néoplasiques représentent un type embryonnaire de la cellule de Langhans sans toutefois donner de syncitium.

Tantôt elles peuvent donner naissance à des bourgeons épithéliaux qui entrent ultérieurement en rapport avec les endothéliums vasculaires et les détruisent. Ce processus conduit à l'apparition de lacs sanguins et à la réalisation d'un aspect alvéolaire.

Lorsque les connexions vasculaires s'établissent la tumeur prend l'aspect d'un réticulum thymique embryonnaire.

Le choriome peut enfin représenter un dernier type très voisin, celui-là, d'un séminome mais s'en distinguant par la présence de petits syncitiums acidophiles.

Histologiquement, le diagnostic s'impose chaque fois que s'accuse le contraste entre une formation pluristratifiée d'éléments cellulaires vésiculeux et clairs et un syncitium. Il s'impose aussi dans de nombreux cas moins typiques où la tumeur prend un aspect kystique ou lacunaire, réticulé ou homogène.

CHAPITRE V.

ETUDE CLINIQUE

Au cours de la pathogénie, nous avons appris à connaître la nature placentaire du chorio-épithéliome et nous avons vu les modifications profondes, d'ordre endocrinien, qu'il entraînait; l'histologie, ou plus exactement l'anatomie pathologique, nous a laissé entrevoir le bouleversement architectural qui existait dans les coupes de cette tumeur. On ne peut donc pas concevoir son développement dans l'organisme sans l'apparition de signes cliniques importants.

I. Début

Très variable, il peut revêtir des allures cliniques extrêmement insidieuses qui font, souvent, égarer le diagnostic.

C'est parfois un malade qui se présente à la consultation avec une histoire pulmonaire en apparence sans aucun rapport avec une lésion testiculaire; il tousse, est dyspnéïque et fait des petites hémoptysies (observation XII). Son état général est altéré : anorexie, amaigrissement, fébricule vespéral. On pense à une bacillose mais les divers examens restent négatifs. C'est alors, seulement, qu'au cours d'un examen systématique on découvre un noyau testiculaire plus ou moins gros qui se révélera être de nature chorio-épithéliomateuse. Dans ce cas, la tumeur a commencé à se manifester par une métastase pulmonaire.

C'est, le plus souvent, des signes d'ordre purement testiculaire qui attirent l'attention du malade et de son médecin. On doit alors penser surtout à une tumeur néoplasique si le malade accuse, dans ses antécédents, un traumatisme ancien dont, au cours de l'étiologie, nous avons vu le rôle favorisant.

Mais le plus souvent, le début est fréquemment latent et, comme le disait Chevassu, « désespérant par son silence ». Aussi, est-il exceptionnel de voir le malade au stade initial.

II. Etat

1. *La tumeur*

Lorsque le malade est vu tardivement, c'est la tumeur qui constitue le signe majeur de cette période en attirant l'attention sur elle. Le testicule est alors augmenté de volume et atteint les dimensions d'un œuf ou même d'une orange. Sa surface peut être lisse ou bosselée, de consistance élastique et la sensibilité est émoussée en un point de la glande.

La peau du scrotum reste souple et n'a aucune adhérence avec le plan profond. La vaginale peut être le siège d'une réaction liquidienne plus ou moins importante et la ponction y ramène un liquide citrin.

La tête de l'épidydyme peut être facilement pincée mais le corps et la queue sont le plus souvent noyés dans la masse tumorale.

Le cordon est souple et régulier; les veines sont dilatées et l'artère spermatique bat parfois exagérément.

Le déférent est indemne et l'exploration de l'urèthre montre l'intégrité des voies urinaires inférieures.

Le toucher rectal est négatif. Le testicule du côté opposé reste de dimensions normales et sain.

L'état général est excellent au début.

2. *La gynécomastie*

Elle constitue, après la tumeur, la seconde étape de notre diagnostic clinique.

Elle est le plus souvent d'apparition tardive et c'est surtout dans les cas de métastases ganglionnaires ou viscérales que nous la noterons. Elle est alors si évidente que les seins acquièrent un volume qui peut soutenir la comparaison avec celui des seins d'une femme au dernier mois de la grossesse. La pression du mammelon fait sourdre un liquide analogue au colostrum (Observation VI).

Ce syndrome pseudo gravidique n'a rien de commun avec les hyperplasies mammaires rencontrées dans différents états pathologiques ; il ne s'agit pas, en effet, d'une gynécomastie à type tumoral avec production de tissu fibreux et multiplication des canaux galactophores comme celle rencontrée au cours de l'adénofibrome du sein ; ni, non plus, d'une hypertrophie mammaire simple, telle qu'on la rencontre dans certains cas thyroïdiens mais, plutôt, d'une modification profonde de la glande mammaire qui, sous l'influence de facteurs endocriniens, déclenche un état pseudo-pubertaire.

La déficience de la fonction endocrine du testicule ne peut servir à expliquer la gynécomastie car celle-ci est tout à fait exceptionnelle chez les vieillards et chez les sujets atteints d'ectopie, de même que chez les castrés.

L'origine placentaire du chorio-épithéliome, avec ses taux élevés de prolans et de substances œstrogènes, suffit à expliquer l'apparition de ces gynécomasties dont l'observation, chez quelques-uns de nos malades, peut être considérée comme un signe pathognomonique de diagnostic.

CHAPITRE VI.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le début particulièrement insidieux du chorio-épithéliome va soulever les premières difficultés du diagnostic. Il serait pourtant intéressant de le porter le plus tôt possible car, en matière néoplasique, nous connaissons les gros avantages que l'on retire de la précocité du traitement.

Si, dans certains cas, le diagnostic peut s'imposer d'emblée, c'est que l'on a affaire, le plus souvent, à des tumeurs qui sont à un stade de développement très avancé : l'inspection montre alors une masse volumineuse au niveau du testicule, la palpation dénote un gros empâtement de la région lombaire et la radiographie décèle, parfois déjà, des images métastatiques au niveau des champs pulmonaires sous forme de petits nodules.

C'est plus tôt, lorsque le traitement présente encore quelques chances de succès, qu'il est intéressant de faire le diagnostic : dans les cas tout à fait heureux, on a l'occasion de voir le malade au début de sa maladie parce qu'une modification très légère d'un testicule, n'entraînant pourtant ni douleur ni gêne, a attiré son attention et l'a conduit à la consultation. A l'examen, son médecin, en constatant une zone d'induration et une sensibilité un peu émoussée du niveau d'un point de la glande, suspectera le chorio-épithéliome mais encore faudra-t-il qu'il ait écarté, par éliminations successives, tout ce qui peut simuler une pareille tumeur.

I. Diagnostic différentiel avec les orchites

On découvre celles-ci au décours de certaines maladies infectieuses; elles s'accompagnent toujours des signes cardinaux de l'inflammation : tumeur, chaleur, rougeur, douleur.

II. Diagnostic différentiel avec les épidydymites

Il est plus difficile à faire : dans la tuberculose, c'est la tête de l'épidydyme qui est le plus souvent atteinte; elle est grosse, bosselée et surmonte le testicule en « cimier de casque »; l'adénopathie inguinale et iliaque y est de règle et peut coexister avec des signes de bacillose urinaire ou pulmonaire.

Dans la gonococcie, c'est la queue de l'épidydyme qui est le siège de l'inflammation; l'examen des urines matinales, l'écoulement uréthral et le contact infectieux en facilitent son diagnostic.

III. Diagnostic différentiel avec les épanchements de la vaginale

L'hydrocèle vaginale est une tumeur plus molle et plus fluctuante; le testicule n'y a pas perdu de sa sensibilité et la recherche de sa translucidité vient confirmer le diagnostic.

L'hématocèle, avec sa coque de pachyvaginalite, pose des problèmes plus délicats : il n'est ni fluctuant ni transparent, lisse le plus souvent, mais parfois bosselé, donnant la sensation de plaques de blindage. Le pincement de la vaginale et de la tête de l'épidydyme est impossible.

IV. Diagnostic différentiel avec la syphilis

Dans la forme scléro-gommeuse de la syphilis le testicule est aplati en galet et sa palpation donne la sensation de grains de plomb et, dans sa forme hypertrophique, il n'y aura guère que les réactions biologiques, les antécédents et les divers stigmates qui permettront le diagnostic.

V. Diagnostic différentiel avec les autres formes du cancer testiculaire

Le diagnostic de tumeur néoplasique posé, c'est à l'anatomie pathologique que nous aurons recours pour différencier le chorio-épithéliome des autres tumeurs malignes telles que les séminomes, tumeurs wolffiennes et carcinomes.

CHAPITRE VII.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Les découvertes, relativement récentes, des réactions biologiques, étroitement liées aux examens histologiques, viennent porter l'appoint le plus sérieux dans le diagnostic des chorio-épithéliomes.

Déjà, au cours de la pathogénie, nous avions laissé entrevoir les modifications d'ordre biologique qu'entraîne le développement de cette tumeur d'origine placentaire et nous avions montré l'analogie qu'il existait entre l'état de grossesse et l'état de l'homme porteur de chorio-épithéliome du testicule.

Comme le dit Beclère, la réaction d'Ascheim-Zondek est le signe pathognomonique biologique des états chorio-épithéliomateux et le signe révélateur des métastases et des récidives après traitement.

I. Principes de la méthode

La R. A. Z. complète est constituée par trois réactions différentes des tissus ovariens provoquées par l'injection d'urine de femmes enceintes à un animal impubère, la souris :

R. I. : Multiplication des follicules de De Graaf.

R. II. : Hémorragie folliculaire.

R. III. : Apparition de corps jaune.

On appelle prolan A, l'hormone de maturation folliculaire qui conduit à la réaction I.

On appelle prolan B, l'hormone lutéinisante responsable des réactions II et III.

Plus tard, Brouha, Friedmann et Hinglais ont expérimenté, chez la lapine impubère, la réaction A. Z. et ont obtenu des résultats identiques.

Le dosage des prolans est exprimé en unités lapine (Unité Brindeau-Hinglais). Celle-ci correspond, théoriquement, à la plus petite quantité d'urine capable de déterminer, chez une lapine impubère de deux kgs, âgée de 3 mois, la formation d'un seul follicule hémorragique sur un seul ovaire; elle correspond, sensiblement, à 15 Unités-Souris.

La quantité de prolans donnée par cette technique permet d'apprécier le degré d'activité placentaire et, donc, le degré de malignité des tumeurs de cette même origine; la quantité de prolans est nettement supérieure dans la môle hydatiforme et, surtout, dans le chorio-épithéliome utérin.

Ces mêmes réactions biologiques de la grossesse sont retrouvées chez l'homme atteint de chorio-épithéliome testiculaire :

1) Selon Zondek, l'injection d'urine de malades atteints de chorio-épithéliome à un animal impubère provoque la production de corps jaunes avancés et une lutéinisation avancée massive.

2) D'après Fergusson, la production de prolans A est de l'ordre de 50 à 50.000 U/S par litre d'urine alors qu'elle ne dépasse pas 2.000 U/S dans la séminome et n'atteint pas les 500 Unités dans les embryomes dégénérés.

3) Béclère, Gibert et Hinglais ont, enfin, signalé que l'apparition de prolans B était un signe pathognomonique de chorio-épithéliome.

Dans l'observation, qui nous a été communiquée par M. le Professeur Agrégé Lange, où la nature chorio-épithéliomateuse de la tumeur a été prouvée histologiquement, on a noté la présence de prolans B à la dose de 20.000 U/S. Par contre, dans l'observation II, malgré un diagnostic histologique digne de foi, on n'a pu déceler la présence d'aucun prolans.

En revanche, le malade de l'observation III présentait, dans ses urines, 11.000 U/S de prolans B.

Si la positivité de la réaction de grossesse appliquée aux tumeurs testiculaires permet de conclure irréfutablement au diagnostic de chorio-épithéliome, sa négativité n'enlève rien à la valeur du diagnostic histologique et clinique.

CHAPITRE VIII.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Les différents dosages biologiques ont pu mesurer le degré de malignité des tumeurs testiculaires; on a vu, en effet, qu'au taux de prolanurie le plus élevé correspondait le chorio-épithéliome et que, dans les cas de tumeurs moins malignes, les quantités de prolans étaient très nettement inférieures. Nous avons fait une exception (Observation II), faisant constater que, dans certains cas, bien qu'on ait affaire à un chorio-épithéliome, la prolanurie était négative. Est-ce à dire que ce chorio-épithéliome était une tumeur bénigne ? Nous voudrions bien l'espérer mais, le recul du temps qui n'a pas encore dépassé la limite des survies trouvées dans la littérature, ne permet pas encore de l'affirmer. Il n'en est pas moins vrai que l'évolution de tous les autres cas se termine par un exitus après une survie qui n'a jamais excédé plus de vingt-trois mois (Observation VIII).

Si, après traitement, le taux de prolanurie baisse, on n'observe pas de métastases et on peut espérer pour le malade un maximum de survie; s'il monte, au contraire, il y a tout lieu de croire à une récidive locale ou à des métastases au niveau de certains appareils (Observation X).

La métastase pulmonaire est la plus fréquente; elle est signée, cliniquement, par l'apparition d'hémoptysies et, radiologiquement, par des ombres arrondies en « lâcher de ballons ». Cette disposition est particulièrement typique dans l'Observation I.

Les métastases ganglionnaires sont aussi fréquentes : les ganglions iliaques, lombo-aortiques et du pédicule rénal sont le plus souvent atteints et la radio est indispensable pour les déceler; les ganglions se manifestent sous la forme d'ombres ou bien d'élargissements des pédicules.

L'essaimage peut dépasser l'appareil ganglionnaire abdominal pour traverser le médiastin et atteindre le ganglion de Troisier.

Le foie peut être également atteint (Observation I). Nous avons noté, en outre, des métastases au niveau de l'omoplate, du grêle et des reins (Observation XIII). L'apparition d'une hémiplégie vient signer une métastase au niveau du cerveau; ces cas sont très rares; nous n'en avons trouvé qu'un cas dans la littérature et nous l'avons cité dans l'observation XI.

D'une façon générale, toutes les métastases sont suivies d'un exitus très rapproché; six semaines pour l'observation I, neuf mois pour l'observation III. Si le malade arrive au stade initial de la tumeur, on peut espérer obtenir, à défaut de guérison définitive, une guérison de plusieurs mois.

Métastases pulmonaires chez un homme atteint de chorio-épithéliome testiculaire (Obs. I)

CHAPITRE IX.

TRAITEMENT

Si le pronostic des chorio-épithéliomes est sombre, et même très sombre sinon fatal, ce n'est pas faute de traitements qu'on a mis jusque-là en vigueur.

En matière de chorio-épithéliomes, comme en matière de toute tumeur néoplasique, les chances d'une survie appréciable dépendent de la précocité dans l'institution du traitement. Il n'y a pas, comme le disait Chevassu, une minute à perdre dès que le diagnostic est suspecté; car les métastases se font avec une rapidité déconcertante.

Nous parlerons d'abord des premiers moyens thérapeutiques qui sont encore de pratique courante; enfin, et surtout, nous envisagerons les propriétés thérapeutiques du *frénantol* dont nous ne pouvons aujourd'hui, malheureusement, que soupçonner les magnifiques possibilités.

I. Traitement chirurgical

1. *Castration simple*

Elle peut se faire sous anesthésie locale; elle est unilatérale; elle ne nécessite qu'une incision inguino-scrotale et la section du cordon se fait au thermocautère ou au bistouri électrique.

2. *Castration élargie*
avec curage ganglionnaire.

Elle suit généralement, en deuxième temps, trois semaines environ après la castration simple.

Cette opération est logique mais ne nous satisfait pas entièrement parce que très shockante.

II. Traitement radiothérapique et chirurgical

A la suite du temps chirurgical, on irradie la région inguino-scrotale et épigastrique tous les trois ou quatre jours pendant une quinzaine de jours.

Ce traitement, quoique plus complet que les deux premiers, ne donne pas les résultats qu'on pouvait attendre de lui; car on ne connaît pas de cas où il n'y ait pas eu de radiorésistance des chorio-épithéliomes.

III. Radium et radiothérapie

C'est une méthode qui a été préconisée par les Américains qui auraient obtenu quelques résultats favorables sans qu'aucune intervention chirurgicale ne soit opérée. Accueillons-la, toutefois, avec une certaine réserve en attendant que les diagnostics biologiques nous soient à nouveau confirmés.

Indications thérapeuthiques et contre-indications

L'envahissement cutané, les masses ganglionnaires lombaires cliniquement détectables, les métastases contre-indiquent l'intervention chirurgicale. Seules, la radiorésistance peut alors justifier un curage ganglionnaire dans un deuxième temps.

Devant les succès, très problématiques d'ailleurs, donnés par les traitemets chirurgicaux et physiothérapiques il est naturel que nous nous tournions, avec confiance, vers le traitement médical au *Frénantol* préconisé depuis très peu de temps chez l'homme.

IV. Traitement par le Frénantol

Etant donné l'analogie histologique et biologique qui existe entre l'état de la femme atteinte de dégénérescence placentaire et celui de l'homme porteur d'un chorio-épithéliome du testicule on était en droit de songer au rôle que pouvait jouer le *frénantol* dans le traitement des tumeurs chorio-épithéliomateuses de l'homme.

L'Observation III est celle d'un malade où le traitement au *frénantol* n'*a pu être institué.*

Dans l'Observation II, le traitement au frénantol a été mis en œuvre mais n'a pu être poursuivi longtemps car le malade, étant arrivé au stade terminal de la maladie, est mort après son hospitalisation.

Néanmoins, les résultats constatés dans l'Observation II paraissent encourageants; c'est le cas de ce jeune soldat, atteint d'un chorio-épithéliome testiculaire, dont l'intervention chirurgicale fut suivie d'un traitement au *frénantol.* Opéré en octobre 49, les nouvelles suivantes nous sont communiquées : « Pas d'amaigrissement - Aucune perte de l'appétit - Aucune douleur - Pas d'insomnie - Continuation du traitement au *frénantol.*

Posologie du frénantol

La toxicité du produit est infime chez l'animal; et jusqu'ici ne s'est pas révélée chez l'homme.

La posologie est ainsi très souple allant de 1 à 12 comprimés à 0,05 par jour.

Les cas que nous avons sous les yeux sont vraiment trop peu nombreux pour en tirer des conclusions irréfutables. L'avenir nous donnera l'occasion de l'utiliser à nouveau. Puisse-t-il nous apporter des résultats aussi encourageants que chez la femme et, associé à la chirurgie et aux traitements radiothérapiques, faire du chorioépithéliome testiculaire une maladie au pronostic beaucoup moins sombre.

CHAPITRE X.

OBSERVATIONS

OBERVATION I.

Dûe à l'obligeance de M. le Professeur Agrégé LANGE

M. le Professeur Agrégé LANGE nous relate l'évolution d'un chorio-épithéliome survenu chez M. Lén..., 32 ans.

Celui-ci vient consulter le 1er avril 1950 pour un gros testicule gauche dont l'augmentation de volume date de 3 mois environ.

La palpation montre une tumeur testiculaire dure, irrégulière, sans épanchement dans la vaginale, sans sillon testiculo-épididymaire. Le cordon est normal, le déférent indemne de même que la voie spermatique et la prostate au toucher rectal.

L'état général est assez satisfaisant mais il existe, depuis quelques jours, des troubles digestifs dyspeptiques avec un point douloureux sous-hépatique, latéro-épigastrique droit.

Une réaction mammaire bilatérale est apparue depuis quelques jours avec hypertrophie modérée et sensibilité des deux glandes mammaires.

La recherche et le dosage des prolans montrent la présence de prolans A et B dans les urines avec un dosage quantitatif de 20.000 U/S par litre de prolan B. Le diagnostic de chorio-épithéliome peut être porté avant l'examen histologique de la tumeur.

Une castration gauche avec section haute du cordon est faite le 10 avril; la tumeur occupe toute la totalité de la

glande testiculaire et présente, à la coupe, des cavités hémorragiques.

L'examen histologique pratiqué par le Docteur Bonnard est le suivant :

« Il s'agit d'un embryome, procédant par amas cellulaires de formes et de tailles variées constitués par deux espèces cellulaires : les unes, épithéliforme, volumineuses, claires, à noyaux arrondis, souvent monstrueux, amitotiques, encadrés d'un large cytoplasme, à arêtes vives; les autres se présentent sous une forme syncitiale, largement étalée, parfois creusée d'une cavité, optiquement vide, avec des noyaux multiples, épars, sans ordre, ovoïdes, parfois étirés, chargés en chromatine. Cette structure traduit une individualisation de cette tumeur dans le type chorio-épithéliomateux ».

Dès qu'est porté le diagnostic de chorio-épithéliome, le traitement au *frénantol* est institué. Des séances de rayons X sur les aires ganglionnaires lombo-abdominales profondes prévertébrales sont commencées aussitôt après l'intervention mais l'état général va décliner de façon précipitée. Des vomissements continuels ouvrent la scène 5 à 6 jours après l'opération; ils paraissent liés à une métastase hépatique qui est perceptible, sous la forme d'une masse para-vertébrale droite située sous la face inférieure du foie. La radiographie montre une ombre hépathique un peu augmentée de volume avec un bord inférieur nettement bosselé.

La radio pulmonaire montre des ombres arrondies en « lâchers de ballons » typiques de métastases pulmonaires au nombre de trois dans le poumon gauche et de un dans le poumon droit.

Une cachexie aiguë va emporter le malade en six semaines après la castration, avec une fonte musculaire impressionnante, vomissements continuels empêchant toute alimentation; on n'a pu faire qu'une quinzaine de séances de R-X en raison de la faiblesse extrême du malade; l'état nauséeux continuel n'a permis de poursuivre le traitement au *frénantol* que pendant une semaine.

OBSERVATION II.

Observation dûe à l'amabilité du Docteur Bruzat

Au... André, soldat de 1re claasse, 22 ans, entre à l'hôpital mixte de Carcassonne, le 19 octobre 1949, avec le diagnostic de tuberculose épididymaire gauche.

Ce jeune malade avait constaté, quinze jours avant la consultation qui avait motivé son hospitalisation, l'augmentation de volume du testicule gauche, qu'il rapportait à un coup reçu dans les bourses au cours d'un match de football et datant d'au moins 6 mois.

Le malade a maigri et a perdu l'appétit au cours des trois derniers mois. L'examen local montre l'existence d'un testicule un peu gros, de consistance normale, peu sensible. La tête de l'épididyme est légèrement augmentée de volume. Il n'y a pas de réaction vaginale et le toucher rectal ne fournit aucun renseignement.

La radioscopie pulmonaire pratiquée le 12 février est suspecte et montre un flou des arborisations péri-hilaires. La cuti-réaction est positive (++). On pense alors à une orchi-épididymite bacillaire; mais l'examen des urines pratiqué quelques jours plus tard est négatif et une radiographie pulmonaire, faite le 25 octobre, ne montre aucune image anormale.

Le 30 octobre, au cours d'un examen systématique, on découvre, à la palpation, une adénopathie lombaire en situation très antérieure ce qui fait penser à l'éventualité d'une tumeur néoplasique. Une gynécomastie bilatérale légère, avec tension mammaire, apporte un élément de plus à la constitution du diagnostic.

On prélève les urines dans l'intention de pratiquer un Brouha et, sans attendre le résultat, le chirurgien intervient le lendemain en pratiquant une castration simple.

A l'examen, le testicule présente des noyaux rouges-bleuâtres qui font saillie sous l'albuginée.

A l'examen histologique, « l'aspect est celui d'un tératome dont les formations kystiques rappellent celles qu'on trouve

dans les chorio-épithéliomes. La malignité est signée par l'anarchie structurale, les mitoses et les anomalies cellulaires nombreuses. »

Le diagnostic de chorio-épitéliome est confirmé par l'existence d'une réaction de Brouha positive; mais le taux de prolans B a été négatif.

Le traitement radiothérapique constitue le deuxième temps opératoire; une séance tous les 4 jours.

Le malade quitte l'hôpital le 15 janvier 1950 et se rend dans sa famille. On le soumet au *frénantol* à la dose de 6 cachets à 0,05 par jour, on constate alors une amélioration rapide de l'état général; une lettre, écrite à la date du 15 octobre 1950, adressée au Docteur Bruzat, nous apprend qu'il reste toujours soumis au *frénantol* et qu'il a repris ses occupations.

OBSERVATION III.

Recueillie à l'hôpital mixte de Bayonne

M. Jacques Ca..., 26 ans, se rend à la consultation, en mai 1936, pour une augmentation progressive de son testicule gauche; pas de douleurs.

Aucune affection tuberculeuse dans ses antécédents; le maladie nie tout passé vénérien mais fait constater, qu'à l'âge de dix ans, il avait été opéré d'une ectopie testiculaire gauche.

L'état général est très atteint; le sujet a maigri de 12 kilos en 2 mois.

A l'examen, on remarque, au niveau de sa bourse gauche, une masse ovoïde et translucide avec une nodosité au point de contact de l'épididyme et du testicule; on remarque aussi une augmentation de volume de la glande mammaire droite.

Le diagnostic de chorio-épithéliome est alors porté; des examens complémentaires sont faits. La recherche des prolans montre la présence de 11.000 U/S de prolans B.

Sous anesthésie locale, on pratique la castration et l'examen histologique de la pièce étudiée par le Docteur Souchard confirme le diagnostic clinique.

En juillet 36, le malade quitte l'hôpital mais y revient, six mois plus tard avec un syndrome pulmonaire grave. La radiographie décèle, dans les champs pulmonaires, des ombres qui simulent des lésions tuberculeuses. Des hémoptysies apparaissent; malgré un traitement radiothérapique profond du thorax, l'état du malade empire, les sympômes pulmonaires s'aggravent, la cachexie s'installe et l'exitus survient en février 37.

OBSERVATION IV. (*Très résumée*)

ENTWISLE et HEPP.

(*The Am. Journal of canc.*, 1935, p.p. 395-396)

H..., 38 ans, entre à l'hôpital, se plaignant de douleurs dans le scrotum et d'une tension mammaire bilatérale.

A l'examen un gros testicule avec un noyau dur et indolore, accompagné de métastases au niveau des ganglions inguinaux et axillaires, du foie et des poumons.

Meurt 2 mois après son hospitalisation sans intervention.

L'autopsie montre l'hypertrophie des deux glandes mammaires et des métastases au niveau des appareils déjà cités.

Le diagnostic histologique est celui d'un tératome avec formation chorio-épithéliomateuses.

OBSERVATION V. (*Résumée*)

FORTNER et OWEN

(*The Am. Journal of canc.*, 1935, p.p. 89-97)

H..., 22 ans. Souffre de douleurs dans la région vertébrale et abdominale; a perdu l'appétit depuis quelques jours.

A l'examen, le malade est fatigué; les deux seins sont hypertrophiés; la pression du mamelon fait sourdre quelques gouttelettes de colostrum. Petit nodule au niveau du testicule gauche et masse importante dans l'hypochondre gauche.

La R. A. Z. complète est positive.

La castration sous anesthésie locale et la rœngenthérapie ne donnent aucun résultat et le malade meurt deux mois après son admission à l'hôpital.

L'examen histologique du testicule montre un chorio-épithéliome et celui de l'hypophyse met en évidence une large prépondérance de cellules chromophobes (cellules de grossesse).

OBSERVATION VI. (*Résumée*)

FRIEDLANDER et MOSES.

(*Presse médicale,* 27 mai 1936, p. 686)

Les auteurs rapportent le cas d'un malade de 36 ans, hospitalisé pour une toux opiniâtre et une expectoration sanglante non bacillifère.

A l'examen, l'état général cachectique contraste avec une augmentation de volume des glandes mammaires dont la pression fait sourdre du colostrum.

La radio pulmonaire montre de nombreux nodules de dimensions d'une noisette dans les deux champs pulmonaires.

Au bout de quelques semaines apparaît une tumeur abdominale gauche et des vomissements.

Le malade succombe trois mois plus tard dans une cachexie extrême.

La réaction d'A. Z. est fortement positive.

L'examen microscopique du testicule montrait plusieurs plages néoplasiques de nature histologique différente; les unes étaient constituées par de chorio-épithéliome typique; les autres, par des cellules épithéliomateuses, certaines par des cellulles séminales; enfin, on trouvait un kyste épidermoïde.

Par contre, les métastases pulmonaires et rétro-péritonéales étaient constituées par du chorio-épithéliome pur.

Enfin, l'hypophyse avait subi des modifications histologiques analogues à celles observées au cours de la gestation.

OBSERVATION VII.

(*Résumée*)

TRUC et GUIBERT (*Bull. Ass. française pour l'étude du cancer*, pp. 319-332)

Il s'agit, dans cette observation, d'un chorio-épithéliome à forme de tumeur mixte.

H..., 28 ans, est hospitalisé, le 29 août 1935, pour douleurs vives à point de départ épigastrique et amaigrissement considérable.

Le malade a commencé à souffrir, par intermittence, au début du mois d'août, puis, peu après, les douleurs ont augmenté d'intensité et de durée; elles ne sont plus calmées par le repos; elles deviennent intolérables et décident le malade à se faire hospitaliser.

Le testicule gauche est augmenté de volume; l'épididyme est gros; on peut, sans difficulté, pincer la vaginale. Le cordon reste souple.

Plus tard, le sein droit s'hypertrophie.

Le diagnostic porté est celui de chorio-épithéliome confirmé par une réaction de BROUHA-HINGLAIS positive.

Le malade est opéré le 10 septembre et meurt 2 mois après.

Le testicule néoplasique montrait, à l'examen histologique, des aspects essentiellement polymorphes : fibreux, mixoïdes, sarcomatoïdes, d'allure chorio-épithéliomateuse.

OBSERVATION VIII.

(*Résumée*)

M. HERLANT (*Bull. Ass. française pour l'étude du cancer*, janvier 1937)

L'auteur rapporte un cas de chorio-épithéliome avec hypophyse de grossesse.

Il s'agit d'un malade de 24 ans, qui constate, en juin 1934, à la suite d'un accident de motocyclette, une tuméfaction de son testicule droit. Cette tuméfaction augmente rapidement et considérablement de volume.

On pratique alors l'ablation du testicule malade. L'examen histologique donne un chorio-épithéliome.

En mai 1935, le malade revient avec une symptomatologie pulmonaire grave avec des hémoptysies et une gynécomastie à gauche.

Il meurt en mai 1936.

L'autopsie montre des métastases au niveau des poumons, du foie et du cerveau; elles ont la structure du chorio-épithéliome; les villosités sont presque entièrement formées de cellules choriales; les plasmodes sont très rares. L'hypophyse renferme une forte proportion de cellules chromophobes.

OBSERVATION IX.

(*Résumée*)

TANGARI (*Revista di chirurgica,* déc. 38, T 54, n° 3)

H..., 29 ans, éprouve, depuis un certain temps, une certaine gêne et une sensation de pesanteur au niveau de son testicule qui augmente progressivement de volume.

A l'examen, la tumeur a le volume d'un poing; elle est dure, bosselée; on ne peut identifier l'épididyme. Le cordon est augmenté de volume.

Les seins hypertrophiés ont des mammelons bien développés aux aréoles pigmentées.

On pratique la castration; la réaction d'A. Z. reste constamment positive; l'hypertrophyie mammaire s'accuse; la radio décèle des métastases pulmonaires 40 jours après l'intervention. Décès le 61e jour.

La tumeur pèse 340 gr.; son diamètre longitudinal est de 23 cm.

Ana. path. : La masse centrale est constituée de multiples foyers hémorragiques et nécrotiques. La zone périphérique montre un épais tractus fibreux d'où part le tissus tumoral qui infiltre les tubes séminifères et les vaisseaux.

OBSERVATION X.

(*Résumée*)

CASTILLON (*Revue du Service de Santé Militaire,* Avril 1938, p.p. 575-580).

Il s'agit d'un soldat de 25 ans qui vient consulter pour une hydrocèle droite; son testicule est gros, indolore, surmonté d'une petite masse fluctuante. Le cordon est épaissi; on ne peut ni pincer la vaginale, ni palper l'épididyme. Le toucher rectal est négatif.

Le malade raconte que la maladie a débuté par un noyau dur et sensible.

On pratique la *réaction d'A. Z.*; elle est fortement *positive.* L'intervention est décidée sans retard. Castration droite.

L'histologie montre une *tumeur mixte* d'un polymorphisme extrême; suivant les points examinés on trouve des images de *tumeur wolffienne* et des *aspects de placentomes.*

Les suites opératoires sont normales; un mois après, la réaction de Brouha est encore fortement positive; les titrages d'hormones ont donné les résultats suivants :

Prolan A = 200 U/S

Prolan B = 250 U/B.H.

Six mois après, le malade mourait; un dernier examen d'urine avait donné :

Prolan A = 2.000 U/S

Prolan B = 2.000 U/B.H.

OBSERVATION XI.

(*Résumée*)

BARGE. (*Observation publiée dans le Journal d'Urologie,* août 1938, p.p. 97-112).

A. L., soldat, entre à l'hôpital pour une augmentation progressive de volume de sa bourse droite; celle-ci présente les dimensions d'un œuf de poule.

Le testicule, qui est gros, a perdu de sa souplesse. L'épididyme est bosselé. Pas de gynécomastie, mais des hémoptysies font leur apparition deux mois après l'hospitalisation. La radio pulmonaire montre 4 *noyaux arrondis* irrégulièrement, de volume d'une cerise à celui d'un marron. Ils sont *disséminés dans les* 3/4 *inférieurs du poumon droit;* on note 6 *autres noyaux, un peu plus petits, dans les* 3/4 *inférieurs du poumon gauche.*

Malgré la castration, le malade meurt dans le coma après avoir fait une *hémiplégie droite sans aphasie.*

A l'autopsie, on trouve de nombreuses métastases au niveau des poumons, du foie, des reins, du cerveau et du cervelet.

La réaction d'A. Z. n'a pas été pratiquée.

A l'autopsie, le testicule est surmonté par un noyau volumineux qui intéresse toute la tête de l'épididyme; ce noyau est rouge-bleuâtre; le corps et la queue de l'épididyme sont intacts. Le cordon est augmenté de volume; le déférent est normal; les artères ne sont pas modifiées mais les veines, assez volumineuses à certains endroits, sont comme boursouflées. A la coupe, le testicule ne paraît pas envahi complètement par la tumeur. Celle-ci se continue directement par le noyau de la tête de l'épididyme beaucoup plus volumineux. Les 2 masses sont rouges-violacées et saignent abondamment.

A l'examen microscopique de la tumeur, on reconnaît de *vastes plages hémorragiques* bordées par des parois cellulaires. Les parois poussent dans l'épanchement sanguin des *végétations bourgeonnantes composées de cellules polyédriques claires dont l'assise externe est recouverte d'un revêtement plasmodial. Ces bourgeons ont très nettement l'apparence des villosités du placenta dont les cellules claires représenteraient les cellules individualisées des cellules de Langhans.* En un autre point de la tumeur on trouve des formations kystiques revêtues d'un épithéliome cubique; certaines d'entr'elles sont remplies d'un produit de sécrétion;

d'autres sont comblées par des arborescences papillaires issues de la prolifération de la paroi. Au pôle du testicule, au milieu d'un tissu conjonctif fibro-plastique, on remarque des noyaux de cartilage hyalin, de petits kystes malphigiens dont le centre est comblé de lames cornées, de grands kystes et des acini glandulaires.

La tête de l'épididyme est envahie par un énorme noyau néoplasique ayant la même structure microscopique.

Dans les poumons, le foie, les reins, le cerveau et le cervelet on retrouve de nombreux noyaux métastatiques dont l'aspect histologique reproduit exactement celui de la tumeur primitive.

OBSERVATION XII.

(*Résumée*)

Observation recueillie dans la *Presse Médicale,* 15 décembre 1945, p. 682.

H..., 26 ans, est hospitalisé pour des signes cliniques d'une granulie suraiguë avec des *hémoptysies récidivantes,* une dyspnée considérable et une cachexie rapide; mais la vitesse de sédimentation des hématies est normale et l'apyrexie est complète.

La radio pulmonaire montre des images rondes opaques à contours nets de dimensions d'une bille. Le malade meurt 3 mois après le début de la maladie.

La réaction d'A. Z. n'a pas été pratiquée; il n'y avait pas de gynécomastie.

A l'autopsie, les poumons pèsent le double du poids normal; le foie pèse 4 kg. 700.

Les testicules n'ont pas été prélevés, à tort d'ailleurs, puisque l'examen histologique des différentes pièces montrait qu'il s'agissait de métastases hépatiques et pulmonaires d'un chorio-épithéliome à point de départ testiculaire resté silencieux.

OBSERVATION XIII.

Observation recueillie dans le *Journal de Chirurgie,* T. 64, n° 3, 1946, p. 151.

H..., 56 ans, a vu survenir, après un *traumatisme,* une tuméfaction douloureuse du testicule gauche.

Un an plus tard, la tumeur se présente sous la forme d'un œuf de cane, dure et de surface bosselée; la prostate est normale.

De violents maux de tête apparaissent avec un état d'adynamie de plus en plus marqué; la température se maintient aux environs de 38°. La cachexie s'installe. Des crachements de sang apparaissent; malgré un traitement radiothérapique, la mort survient rapidement.

A l'autopsie, la tumeur est de couleur brun-rouille; on trouve des noyaux métastatiques multiples au niveau de *l'omoplate, des poumons, du diaphragme, du foie, des reins, du grêle.*

L'examen miscroscopique de la tumeur primitive montre la structure typique du *chorio-épithéliome* avec *ses éléments syncitiaux, ses cellules de Langhans* et *ses lacs sanguins.*

CONCLUSIONS

Sans être exceptionnel, le chorio-épithéliome testiculaire constitue une tumeur rare.

Les premières études remontent déjà au siècle dernier et chaque époque a su apporter sa part de progrès dans l'évolution de la question. Les différentes polémiques qui ont été soulevées à son sujet sont éteintes aujourd'hui.

La pathogénie est universellement admise; le chorio-épithéliome naît du développement parthénogénétique d'un gonoblaste immobilisé au cours de sa migration et dont l'éclosion peut être favorisée par la coexistence d'un traumatisme ou d'une ectopie testiculaire.

Comme l'évolution de cette tumeur se situe en pleine période d'activité génitale, il était naturel de penser au rôle du facteur hormonal.

Macroscopiquement, il est souvent difficile de ne pas le confondre avec les autres tumeurs néoplasiques du testicule, mais la microbiologie ne nous laisse que peu de chances de passer à côté de son vrai diagnostic.

Cliniquement, son aspect banal et son indolence font qu'ils n'attirent pas l'attention du malade; mais la coexistence d'une gynécomastie et, très souvent, de métastases pulmonaires éveillent, à coup sûr, le sens clinique du médecin. Il est à remarquer que l'examen urétral et le toucher rectal restent toujours négatifs.

Les examens histologiques et la réaction d'Ascheim-Zondek sont les plus sûrs garants du diagnostic lorsque l'étude clinique reste à peu près muette.

La prolanurie dans les cas de chorio-épithéliomes est toujours beaucoup plus élevée que dans les cas des autres tumeurs testiculaires et l'existence du prolan B en est un autre signe pathognomonique.

Le diagnostic, quoique sombre, est fonction de la précocité du traitement et des possibilités du dernier traitement médical, soumis depuis peu à l'expérimentation.

Les résultats obtenus jusqu'ici par les moyens chirurgicaux et physiothérapiques n'ont donné, dans les cas les plus favorables, que des survies de quelques mois; mais, ce qui est consolant pour la médecine, c'est de penser que dans un avenir proche le *frénantol,* corps synthétique hypophyso-frénateur, donnera chez l'homme des résultats aussi intéressants qu'en matière de chorio-épithéliomes utérins.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

P. le Doyen,
L'Assesseur,

L. CHELLE

Le Président,

R. DE GRAILLY

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Bordeaux, le 25 janvier 1951

Le Recteur,

E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

Les publications que nous n'avons pu consulter sont précédées d'une astérisque.

Béclère. — Le séminome du testicule. (*Presse médicale,* 22 septembre 1934).

* Buck. — Le chorio-épithéliome testiculaire (*Nördisk med.,* nov. 48).

Callens. — Le chorio-épithéliome du testicule et les formations chorio-épithéliales de cet organe (*Thèse,* Paris 1932).

Castillon. — Chorio-épithéliome avec réactions d'Ascheim-Zondeck positive (*Revue du Service de santé militaire,* avril 1938, n° 4, p.p. 575-580).

Chevassu. — Tumeurs du testicule (*Thèse,* Paris 1906).

Dingemanse-Laqueur. — A propos du dosage des hormones de l'urine des malades présentant une tumeur du testicule de nature chorio-épithéliomateuse (*Presse médicale,* 8 nov. 1939, p.p. 167-169).

* Ellis. — Report of case of chorion-epithelioma in male (*M. S. Navy,* Bulletin n° 32, octobre 1935).

Gerber Helga. — La réaction d'Ascheim-Zondek. — Son importance pour l'endocrinologie et le diagnostic des tumeurs (*Monographie,* Paris 1933).

Gill-Goforth. — Chorio-épithéliome du testicule (*Journal de chirurgie,* 1947).

* Godtfredsen. — Chorial metastases in chorion-epithelioma of testicle (*Acta Opptal,* 22 juin 1944).

Hagn-Meincke. — Un cas de chorio-épithéliome chez l'homme avec gynécomastie (*Nördisk med.,* 19 déc. 1942).

Kurchin. — Résultats du dosage hormonal selon les formes anatomo-pathologiques des cancers du testicule. (*Thèse,* Bordeaux 1940).

Lyall. — Chorio-épithéliome du testicule avec gynécomastie (*Journal de chirurgie,* 1948).

Perrault, Vignalou et Etienne. — Chorio-épithéliome utérin traité par le « H-635 » (*Bull. et Mém. de la Société médicales des hôpitaux de Paris,* 1949, n°s 23 et 24, p.p. 1008-1013).

Peyron, Limousin et Vincent. — Les formations chorio-placentaires dans les embryomes du testicule (*Bull. Ass. française pour l'étude du cancer,* T 26, février 37, p.p. 190-210).

Seror. — Le chorio-épithéliome du testicule (*Thèse,* Alger 1935).

Weil. — Tumeurs du testicule chez l'homme (1936).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 9

CHAPITRE PREMIER. — HISTORIQUE 11

CHAPITRE II. — ETIOLOGIE 13

CHAPITRE III. — PATHOGÉNIE 15

I. *Nature placentaire de la tumeur* 15

Du point de vue histologique 15

» » » » physiologique 16

» » » » clinique 16

» » » » biologique 16

» » » » endocrinologique . 17

II. *Origine du chorio-épithéliome* 21

CHAPITRE IV. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE 23

I. *Anatomie macroscopique* 23

II. *Anatomie microscopique* 23

a) Le Placentome 24

b) Le Choriome 24

CHAPITRE V. — ETUDE CLINIQUE 27

I. *Début* 27

II. *Etat* 28

1) La tumeur 28

2) La gynécomastie 29

Chapitre VI. — Diagnostic clinique 31

Chapitre VII. — Diagnostic biologique 35

Chapitre VIII. — Evolution et pronostic 39

Photo pulmonaire.

Chapitre IX. — Traitement 41

I. *Traitement chirurgical* 41

II. *Traitement radiothérapique et chirurgical* .. 42

III. *Radium et radiothérapie* 42

IV. *Traitement par le* frénantol 43

Chapitre X. — Observations 45

Chapitre XI. — Conclusions 57

Bibliographie 61